

Отдел I. Оригинальные статьи.

Из Фармакологической лаборатории Казанского Университета.
(Заведующий проф. В. М. Соколов).

К вопросу о синергизме адреналина и тиреоидина.

Проф. В. М. Соколова.

Вопрос о синергизме и антагонизме действия лекарственных веществ является одним из наиболее интересных и важных с точки зрения общей фармакологии—тем более, что он возникает в большинстве случаев и при изучении фармакодинамики отдельных препаратов. Что касается в частности препаратов, действующих в одном и том же направлении, то здесь еще нельзя подвести итоги всем возможностям и дать исчерпывающие объяснения, в силу каких обстоятельств и как происходит усиление эффекта в каждом отдельном случае. В литературе по этому поводу мы находим только попытки установить, происходит ли здесь суммация доз, или активация. В некоторых случаях поднимается вопрос об активировании одного вещества другим, а также о создании более благоприятных условий одним препаратом для развития фармакологического действия вторым.

Lepine¹⁾ установил значительную задержку в развитии роста *Bacillus subtilis* под влиянием смеси 8 различных антисептических веществ в дозах, которые, будучи взяты в отдельности, являются недействительными. Происходила ли тут суммация, или какое-нибудь другое явление, сказать чрезвычайно трудно.

Исследования Благовещенского²⁾ с судорожными и жаропонижающими и Руднева³⁾—с сердечными средствами являются более точными в этом отношении. Просматривая протоколы и выводы, сделанные авторами, приходится согласиться с тем, что усиление эффекта может получиться не только вследствие суммации доз, но также и вследствие активации одного вещества другим, причем в некоторых случаях возможно даже изменение характера реакции. Указанные авторы рассматривают действующие яды, как катализаторы физико-химических процессов, имеющих место в коллоидных растворах, каковыми являются и живые клетки. С этой точки зрения вполне допустимо предположение, что два одновременно действующих катализатора произведут больший эффект, чем каждый в отдельности.

Чрезвычайно интересными являются в данном отношении наблюдения Брауна⁴⁾, Fröhlich'a и Loewi⁵⁾ относительно адреналина и кокаина, где авторы отмечают уменьшение токсичности кокаина при совместном действии с адреналином и увеличение его анестезирующих свойств, причем обычно эти явления объясняются резким сужением сосудов от адреналина, препятствующим всасыванию кокаина и способствующим более продолжительному пребыванию его на месте введения. Кравков⁶⁾ затрудняется, однако, всецело присоединиться к этому

объяснению в виду того, что адреналин с тропококаином и эйкаином не усиливает анестезирующих свойств последних, следовательно, он действует специфически на кокаин.

Vurgi⁷⁾ предполагает, что усиление действия ядов,—или, вернее, потенцирование,—возможно только в тех случаях, когда лекарственные вещества действуют на различные элементы органа, и когда эти препараты являются различными по своей химической природе. Таким образом при смеси эфира с хлороформом происходит одна суммация, при морфии же с хлороформом и эфиром—потенцирование.

Наконец, Кравков⁶⁾ в своем учебнике по фармакологии объясняет более сильное действие тем, что яды, даже фармакологически весьма сходные, вступают в реакцию с различными группами протоплазмы (боковыми цепями в смысле Ehrlich'a) и тем полнее нарушают состояние ее равновесия.

Вот приблизительно те положения, которые до сего времени имеются по вопросу о совместном действии лекарственных веществ. Конечно, накопление экспериментального материала в большем количестве при рассмотрении совместного действия различных групп препаратов может осветить более детально данный вопрос и выяснить основные положения фармакодинамики синергистов.

За последнее время в нашей лаборатории предпринят ряд исследований с целью выяснить взаимоотношение препаратов желез с внутренней секрецией. Эта попытка, с нашей точки зрения, является в данный момент необходимой, во-первых потому, что в этом направлении в литературе мы не имеем еще достаточных указаний. Во вторых, результаты наших опытов могут дать известный материал для развития учения о синергизме лекарственных веществ вообще. В-третьих, мы думаем, что полученные нами результаты явятся небезынтересными и у постели больного, т. к. намечающиеся данные позволяют нам думать, что при дозировке органотерапевтических препаратов необходимо учитывать состояние работы желез этого порядка в организме больного, а, следовательно, они могут расширить и главу о показаниях и противопоказаниях к применению этих препаратов. Наше предположение вполне оправдывается мнением Meueg'a⁸⁾ о том, что повышенную чувствительность некоторых лиц (т. наз. идиосинкразию) к кокаину можно объяснить существующим у них уже ранее повышенным тонусом симпатической нервной системы, поддерживаемым адреналином, причем уже незначительное усиление этого возбуждения, объясняемое явлением синергизма, может у них вызвать бурные симптомы. Наконец, в-четвертых, наши данные могут послужить косвенным материалом к изучению химической корреляции эндокринных желез.

В первую очередь мы задались целью выяснить взаимоотношения препаратов, полученных из надпочечников и щитовидной железы и выпущенных для лечебных целей, а именно, тиреоидина Baueg'a, йодотирина той же фирмы и адреналина Parke, Davis и Co.

Принимая во внимание данные учения о корреляции эндокринных желез, мы должны были уже а priori предположить, что взаимоотношения препаратов этой пары будут носить характер взаимоотношения синергистов. Уже Acher и Flack⁹⁾ для того, чтобы установить наличие секреторных нервов в щитовидной железе, вводили адреналин

животному в одинаковых дозах до раздражения гортанных нервов и во время этого раздражения, причем показали, что адреналин совместно с отделяемым щитовидной железой действующим началом повышает значительно больше кровяное давление, чем один. Euger¹⁰⁾ на препаратах Trendelenburg'a установил присутствие инкретов щитовидной железы в крови тем, что сыворотка животных, которым давалась щитовидная железа, усиливала действие адреналина. Kraus и Friedental¹¹⁾ показали, что у животных, кормленных щитовидной железой, повышение кровяного давления от адреналина держится значительно дольше, чем у нормальных животных.

Прежде всего перед нами встала задача выбрать наиболее подходящую методику для исследования. В этом отношении мы остановились на изолированных сосудах лягушки, предполагая, что, если этот метод оказался вполне удовлетворительным для определения действующих начал в крови в работе Euger'a¹⁰⁾, то и для наших исследований он должен быть также вполне уместным. Вторым объектом для нас послужил зрачок кролика. По данным Lewi¹²⁾, Кепинова¹³⁾ и др. зрачок от адреналина, при введении последнего в конъюнктивальный мешок, не расширяется; и в то же время имеются указания (Lewi¹²⁾, что у базедовиков от адреналина наступает расширение зрачка. Точно также Erringer, Falta и Rudinger¹⁴⁾ при многократном введении экстракта щитовидной железы собакам получали расширение зрачка от адреналина. Таким образом на основании приведенных данных наши предположения и методика, которой мы пользовались, являются вполне рациональными.

Переходя к рассмотрению наших опытов, мы должны разбить их на две группы, отнеся к первой опыты со зрачком глаза кролика, а ко второй — опыты на изолированных сосудах.

При выполнении опытов первой группы нами всегда брались три кролика одной породы и приблизительно одинаковые по весу. Одному из них вводилось в конъюнктивальный мешок определенное количество (от 4 до 8, не более) капель раствора адреналина 1:1000 через 2'—3' по 2 капли; этот кролик был контрольным. Второму кролику в ушную вену вводился 1,0 1⁰/₀₀ раствора тиреоидина, в конъюнктивальный же мешок одного глаза этого кролика накапывали тот же раствор адреналина и в том же количестве, как и контрольному; второй глаз этого кролика оставался без адреналина и служил контролем для действия тиреоидина. Наконец, третьему кролику в ушную вену вводился 1,0 1⁰/₀₀ раствора иодотиринна, а в конъюнктивальный мешок опять-таки тот же раствор адреналина и в том же количестве. Во всех опытах, поставленных вышеописанным образом, получался один и тот же результат: у контрольного кролика от адреналина зрачок не расширялся, чем подтверждались опыты Lewi¹²⁾ и Кепинова¹³⁾. У второго кролика, т. е. того, которому предварительно вводился тиреоидин, уже через 1/4 часа было заметно расширение зрачка в том глазу, в который был введен адреналин; через 30' зрачок оказывался расширенным в достаточной степени, суживаясь очень немного при поднесении к глазу источника света; зрачок второго глаза оставался при этом нормальным, указывая на то, что тиреоидин не может расширять зрачка самостоятельно. Наконец, у третьего кролика, которому в кровь вводился иодотирин, мы ни в одном случае не получили расширения зрачка ни в том, ни в другом глазу.

Из этих опытов видно, что одно вещество, — а именно, тиреоидин, — недействительное по отношению к зрачку глаза (контрольный глаз у второго кролика), в связи с адреналином, — веществом, в условиях нашего опыта и в тех дозах, которые применяли мы, не вызывающим сужение зрачка (первый контрольный кролик), — при совместном их введении в организм, хотя и разными путями, расширяют зрачек. Здесь, конечно, не может быть и речи о суммации каких-либо доз, т. к. и тот, и другой препарат в отдельности не вызывают означенного эффекта. Нужно думать, что здесь имеют место совершенно другие фармакодинамические условия совместного действия препаратов. На основании вышеприведенных положений учения о синергистах при этом могут возникнуть, в связи с полученными данными, следующего рода предположения:

Во-первых, тиреоидин может активировать адреналин. На энуклеированных глазах лягушки адреналин все же способен вызывать расширение зрачка, за тиреоидином же таких свойств мы не знаем. Будучи введен на слизистую оболочку глаза, адреналин всасывается в кровь и должен подействовать на нервный аппарат — *dilatator pupillae*; но т. к. при нормальных условиях он быстро разлагается в крови, то, если он и успевает придти в соприкосновение с радужной оболочкой, то в таких минимальных разведениях, какие не в состоянии вызвать соответствующего эффекта. На энуклеированных глазах лягушки, где весь глаз опущен в раствор адреналина, и, следовательно, благоприятные моменты для его разложения до известной степени устранены, адреналин вызывает расширение зрачка. В виду этого мы можем сделать предположение, что адреналин в наших опытах, оставшийся в крови глаза свободным от разложения, активируется тиреоидином, введенным в кровь животного.

Во вторых, мы можем допустить, что тиреоидин повышает возбудимость радужной оболочки, вследствие чего способствует действию адреналина. Это предположение весьма возможно в данном случае потому, что действующие начала инкрета щитовидной железы, как мы это показали в своей работе „К вопросу о секреторных нервах щитовидной железы“, способны повышать возбудимость симпатической нервной системы. При этом поступление инкретов щитовидной железы в кровь под влиянием раздражения секреторных нервов (Ашер и Флакк⁹⁾, Осокин¹⁵⁾, Соколов¹⁶⁾ и тиреоидина (Осокин¹⁵⁾ не повышает кровяного давления, что говорит за то, что действующие начала отделяемого железы не вызывают сужения сосудов, а также самостоятельных движений 3-го века у кошки (Соколов¹⁶⁾).

Для разрешения того, какое из только что высказанных предположений является справедливым, а также для подтверждения результатов, полученных в опытах с кроликами, нами были подвергнуты исследованию смеси адреналина с тиреоидином и адреналина с йодотиринном на изолированных сосудах по Писемскому-Кравкову¹⁶⁾. Мы не будем останавливаться на описании методики этих опытов, ибо она хорошо всем известна, будучи нераз описана во многих экспериментальных работах. В этих опытах мы поступали следующим образом: прежде всего устанавливали в каждом отдельном случае нед ятельность взятого разведения адреналина (другими словами говоря, данное разведение не должно было вызывать совершенно сужения сосудов в продолжении 10—15 мин.). Далее на том же препарате устанавливалась недействительность взятого раз-

ведения тиреоидина или иодотирина. Установив недейтельность обоих разведений, мы приготовляли из них смесь, в каждом отдельном случае беря равные объемы того и другого разведения, т. е. адреналина и тиреоидина, или адреналина и иодотирина. Таким образом разведение каждого препарата, заведомо недейтельное, разводилось еще раз вдвое; вот эти-то заведомо недейтельные и разведенные вдвое концентрации и испытывались пропусканием через те же сосуды, причем они всегда вызывали сужение последних с тиреоидином и оставляли просвет сосудов без изменения с иодотирином. Эти опыты всецело подтверждают результаты опытов первой группы, произведенных на кроликах, со зрачком. На основании этого мы приходим к заключению, что совместное действие адреналина в недейтельных дозах с тиреоидином вызывает как сужение сосудов, так и расширение зрачка, благодаря чему они должны быть отнесены к группе синергистов. В силу этих уже обстоятельств очевидно, что у лиц с гиперсекрецией щитовидной железы необходимо дозировать адреналин крайне осторожно, т. к. его фармакологические свойства могут значительно возрастать. Что касается иодотирина, то по отношению к нему мы такого заключения сделать не можем.

Здесь мы приводим выдержку из протокола одного опыта.

Время наблюдения	Количество капель в 1'	П Р И М Е Ч А Н И Я
1'	32	Норм. (жидкость Ringer'a) Адреналин 1:100,000,000.
3'	32	
16'	32	Тиреоидин 1:10,000.
18'	32	
32'	32	Адреналин 1:100,000,000. Тиреоидин 1:10,000.
34'	31	
46'	18	Ringer'овская жидкость.
1 ч. 6'	32	
1 ч. 8'	31	Адреналин 1:100,000,000.
1 ч. 22'	20	

Нам много раз пришлось модифицировать постановку опытов, чтобы получить материал, который-бы дал нам возможность выяснить, на что в данном случае действует то или иное вещество, и что чем активируется. При этом лишь сопоставляя протоколы целого ряда исследований, мы могли наметить путь, который приводил нас к намеченной цели. Прежде всего наше внимание было остановлено тем фактом, что недейтельное разведение адреналина, будучи пропускаемо через сосуды после того, как через них была пропущена смесь адреналина с тиреоидином, вызвавшая сужение сосудов, вызывала сужение сосудов и без тиреоидина. Конечно, здесь можно предположить, что тиреоидин задерживается в стенках сосудов, и не было произведено достаточного промывания последних, благодаря чему получилось опять-таки совместное действие указанных ядов. Чтобы исключить эту возможность, мы стали

пропускать один тиреоидин через свежие сосуды в течение 20—30' и вслед за ним один адреналин, причем в этих случаях сужения сосудов от адреналина не получали, как не получали изменения просвета сосудов и при пропускании тиреоидина после адреналина. Таким образом указанное выше предположение должно отпадать, т. к. тиреоидин и адреналин не обладают свойством задерживаться в тканях, а следовательно эффект от адреналина, пропускаемого после смеси, объясняется другого рода явлениями. Здесь остается только одно объяснение, к которому мы всецело и присоединяемся, а именно, что только смесь повышает возбудимость самой стенки сосудов, ибо адреналин до смеси не оказывал у нас сосудосуживающего эффекта, а после смеси становился действительным, причем отложение тиреоидина исключается на основании приведенных опытов.

Далее, из тех же опытов видно, что один тиреоидин не может повышать возбудимости стенки сосудов, по крайней мере настолько, насколько это делает смесь, т. к. адреналин после тиреоидина оказывается недействительным, а после смеси он суживает сосуды. Следовательно, механизм действия смеси мы должны рассматривать таким образом, что адреналин активизирует свойство тиреоидина повышать возбудимость стенки сосуда, вследствие чего недействительные концентрации адреналина и оказывают сосудосуживающий эффект.

Для выяснения этого положения мы поставили опыты контрольного характера с кокаином и адреналином, имея в виду сосудосуживающие свойства обоих препаратов, причем уже известно, что они при совместном действии обладают свойствами синергистов. Действительно, при совместном пропускании заведомо недействительных концентраций кокаина и адреналина у нас получилось сужение сосудов, но после того, как последние приходили к норме под влиянием жидкости Ringer'a, пропускание недействительных концентраций адреналина не вызывало их сужения. Последние данные, на наш взгляд, до некоторой степени подтверждают наши объяснения фармакодинамики совместного действия адреналина и тиреоидина. Как кокаин, так и адреналин действуют возбуждающим образом на соответствующие элементы сосудистой стенки, благодаря чему получается сужение сосудов как при действии их в отдельности, так и при совместном пропускании.

Не затрагивая здесь вопроса относительно фармакодинамики смеси этих препаратов, имеется ли здесь процесс активации, или суммации, — мы отметим только, что эффект от смеси этих препаратов имеет место в момент проведения ее через сосуды. При последующем пропускании недействительных доз адреналина эффекта не наступает, т. к. изменения в стенках сосудов, произведенные смесью, к этому времени уже сглаживаются. Наоборот, в основных наших опытах с адреналином и тиреоидином, где тиреоидин обладает свойством под влиянием адреналина не возбуждать, а только повышать возбудимость симпатической нервной системы, последнее остается и после промывания сосудов жидкостью Ringer'a.

На основании всего вышесказанного мы приходим к следующего рода выводам:

1) Адреналин и тиреоидин при совместном их введении в организм действуют как синергисты, тогда как адреналин и иодотирин не являются таковыми.

2) При разборе фармакодинамики совместного действия адреналина и тиреоидина мы предполагаем, что адреналин активирует свойство тиреоидина повышать возбудимость ткани, благодаря чему тот же адреналин в недействительных концентрациях получает возможность вызывать со стороны данного органа соответствующий ему эффект.

ЛИТЕРАТУРА.

- 1) Lеріне. Цит. по Рудневу.—2) Благовещенский. Дисс. СПБ. 1903 г.—3) Руднев. Дисс. 1910 г. СПБ.—4) Braun. Цит. по Кравкову.—5) Frohlich u. Loewi. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1916, Bd. 62.—6) Кравков. Основы фармакологии. 1925 г. 7) Burgi. Цит. по Кравкову.—8) Meyer und Gottlieb. Exper. Pharmacol. 1922.—9) Acher und Flack. Zentr. f. Physiol., 1910.—10) Euger. Цит. по Weil'ю, Внутр. секрция. Перп., 1923.—11) Kraus und Fridental. Berlin. klin. Woch., 1908.—12) Lewi. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1908, Bd. 59.—13) Кепинов. Дисс. М. 1912.—14) Eppinger, Falta и Rüdinger. Цит. по Кепинову.—15) Осокин. Дисс. Саратов. 1915.—16) Соколов. К вопросу о секреторных нервах щитов. железы.—17) Писемский. Рус. Врач, 1912.

Prof. W. M. Sokolow (Kasan). Ueber den Adrenalin-Thyreoidin-Synergismus.

Verfasser zeigte in Versuchen an isolierten Gefäßen und an der Pupille des Kaninchens, dass Adrenalin und Thyreoidin bei ihrer Zusammenwirkung zur Gruppe der Synergisten zugerechnet werden müssen, da unwirksame Dosen des Adrenalins die Gefäße nach der Wirkung einer Mischung von Adrenalin und Thyreoidin verengen, während nach dem Thyreoidin allein das Adrenalin unwirksam bleibt. Aus der Zusammenstellung der Ergebnisse der Grundversuche und einer ganzen Reihe von Kontrollversuchen kommt V. zum Schlusse, dass das Adrenalin die Eigenschaft besitzt die Wirkung des Thyreoidins zu aktivieren; letzteres erhöht die Erregbarkeit der Gefäßwand, weshalb sonst unwirksame Dosen von Adrenalin einen gefäßverengernden Effekt erweisen. Das Iodothyrim besitzt solche Eigenschaft nicht.